

# **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Título: “VITAMINA D y COVID-19”**

Alumno: JIMÉNEZ BURRUEZO, DAVID

Tutor: PALLARÉS CARRATALÁ, VICENTE

**Máster Universitario de Investigación en  
Atención Primaria Curso: 2020-2021**



## RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Resumen: es fundamental estudiar y reconocer los factores protectores disponibles frente a la COVID-19 dada su elevada morbimortalidad y rapidez de transmisión. La vitamina D, debido a su efecto inmunomodulador, es uno de los elementos de estudio y debate actualmente en el mundo científico pues diferentes investigaciones han puesto el foco en la posible relación entre la deficiencia de vitamina D, con niveles inferiores a 20ng/ml (50nmol/L), y mayor riesgo de infección, severidad, riesgo de ingreso hospitalario y muerte por COVID-19. Se estima una deficiencia de vitamina D en la población sana adulta menor de 65 años de 40% que en los pacientes con COVID-19 puede llegar a alcanzar el 70%. Se plantea en este protocolo realizar un estudio observacional analítico ambispectivo de cohortes con pacientes con COVID-19 para observar la evolución clínica que presentan y ver la relación que existe en los niveles que presentaban de vitamina D.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, vitamina D, colecalciferol, 25OH vitamina D, deficiencia de vitamina D

Abstract: it is essential to study and recognize the protective factors available against COVID-19 given its high morbidity and mortality and speed of transmission. Vitamin D, due to its immunomodulatory effect, in one of the elements of study and debate currently in the scientific world as different investigations have focused on the possible relationship between vitamin D deficiency, with levels below 20ng/ml (50nmol/L), and increased risk of infection, severity, risk of hospital admission and death from COVID-19. It is estimated a vitamin D deficiency in healthy adult population under 65 years of 40% that in patients with COVID-19 can reach 70%. It is proposed in this protocol to carry out an ambispective analytical observational study of cohorts with patients with COVID-19 to observe the clinical evolution they present and see the relationship that exists in the levels they presented of vitamin D.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, vitamin D, cholecalciferol, 25OH vitamin D, vitamin D deficiency.

## ÍNDICE

• PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	Página 5
• ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	Página 6
• JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	Página 11
• HIPÓTESIS	Página 12
• OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	Página 12
• MATERIAL Y MÉTODOS	Página 13
○ Tipo de diseño	Página 13
○ Población diana y población a estudio	Página 13
○ Criterios de inclusión y exclusión	Página 13
○ Cálculo del tamaño de la muestra	Página 13
○ Método de muestreo	Página 14
○ Método de recogida de datos	Página 14
○ Variables	Página 14
○ Descripción de la intervención	Página 15
○ Descripción del seguimiento	Página 15
○ Estrategia de análisis estadístico	Página 15
○ Programa estadístico a utilizar	Página 15
• APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	Página 16
• ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	Página 16
• LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS	Página 16
• POSIBLES PROBLEMAS ÉTICOS.	Página 17

• CALENDARIO Y CRONOGRAMA	Página 17
• PERSONAL QUE PARTICIPARÁ EN EL ESTUDIO	Página 17
• INSTALACIONES E INSTRUMENTACIÓN	Página 18
• PRESUPUESTO	Página 18
• BIBLIOGRAFÍA	Página 19
• ANEXOS	
○ Anexo 1: hoja de recogida de datos	Página 22
○ Anexo 2: hoja de información al paciente	Página 23
○ Anexo 3: cláusula de confidencialidad	Página 25
○ Anexo 4: consentimiento informado	Página 26

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los pacientes que presentan diagnóstico agudo de COVID-19 tienen mejor pronóstico en cuanto a gravedad de síntomas con menor riesgo de ingreso hospitalario si presentan niveles de vitamina D superiores a 20ng/ml (50nmol/L) respecto a pacientes con niveles deficientes de la misma (<20ng/ml)?

## **PREGUNTA EN FORMATO PICO**

**P** Pacientes adultos de entre 18 y 65 años pertenecientes a una zona básica de salud con diagnóstico agudo de COVID-19.

**I** Presentar niveles de vitamina D  $\geq 20\text{ng/ml}$  (50nmol/L).

**C** Presentar niveles deficientes de vitamina D (<20ng/ml).

**O** Mejor pronóstico en cuanto a gravedad de síntomas con menor riesgo de ingreso hospitalario en pacientes con niveles de vitamina D  $\geq 20\text{ng/ml}$ .

## **ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.**

Los coronavirus son patógenos humanos y animales. A final de 2019 se identificó un nuevo coronavirus causante de numerosos casos de neumonía en Wuhan (Hubei, China), el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). En febrero 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó a la enfermedad causada por este virus como COVID-19, el cual pronto se propagó por todo el país y por todo el mundo debido a su rápida y fácil transmisibilidad y fue declarada pandemia mundial por la OMS el 11 de marzo 2020<sup>1</sup>. La COVID-19 es la tercera epidemia causada por los  $\beta$ -coronavirus, tras el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012, sin embargo, la COVID-19 tiene mayor transmisibilidad<sup>2</sup>.

La vitamina D es una vitamina liposoluble cuya principal fuente, en un 90%<sup>3</sup>, es la síntesis dérmica mediante la exposición a luz solar ultravioleta gracias a la activación del compuesto 7-dehidrocolesterol<sup>3</sup>. Las principales formas bioquímicas de la vitamina D son colecalciferol (vitamina D3) y ergocalciferol (vitamina D2), las cuales son hidroxiladas en el hígado a 25-hidroxi-vitaminaD (25(OH)D) también llamado calcifediol o calcidiol y posteriormente a nivel renal se vuelven a hidroxilar en 1,25-dihidroxi-vitaminaD (1,25(OH)2D), el metabolito hormonalmente más activo en el sistema endocrino<sup>4</sup>. El indicador clínico de la concentración de vitamina D es el 25(OH)D pues tiene una vida media más larga (2-3 semanas) y es el de mayor concentración en el organismo, alcanzando concentraciones hasta 1000 veces mayores que la 1,25(OH)2D y además esta última puede tener valores normales en situaciones de deficiencia severa por su regulación hormonal<sup>4</sup>.

No existe un consenso sobre la concentración óptima de 25(OH)D, pero los expertos coinciden en que los niveles inferiores a 20ng/ml (50nmol/L) no son óptimos para la salud esquelética sin establecer concentraciones óptimas para la salud extraesquelética<sup>5</sup>. El Instituto de Medicina (IOM) admite concentraciones superiores a 20ng/ml (50nmol/L) para la salud ósea, sin

embargo la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF), la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF), la Sociedad Geriátrica Estadounidense (AGS) sugieren que es necesario un nivel mínimo de 30ng/ml (75nmol/L) en adultos mayores para minimizar el riesgo de caídas y fracturas<sup>5</sup>.

La deficiencia subclínica de vitamina D es muy común. En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 2005 – 2006 el 41,6% de los participantes mayores de 20 años tenía niveles por debajo de 20ng/ml (50nmol/L)<sup>6</sup>. A nivel mundial un 88% de la población presenta concentraciones plasmáticas de 25(OH)D por debajo de 30ng/ml, un 37% por debajo de 20ng/ml y hasta un 7% inferior a 10ng/ml<sup>4</sup>. En España, datos publicados entre 1998 y 2015 muestran que en mayores de 65 años un 80-100% presentan concentraciones de 25(OH)D por debajo de 20ng/ml y en menores de 65 años

el déficit alcanza un 40%<sup>4</sup>. La duración de la exposición solar necesaria para obtener la cantidad necesaria de vitamina D es muy difícil de predecir y varía con el tipo de piel, la latitud, la estación del año y la hora del día. La cantidad diaria recomendada de vitamina D es hasta los 70 años 600 UI (15mcg) al día y 800 UI (20mcg) a partir de los 71 años<sup>6</sup>. La guía de práctica clínica de COVID-19 y vitamina D de la NICE de Reino Unido recomienda para mantener una buena salud ósea y muscular, a todos los adultos (incluidas las mujeres embarazadas o en período de lactancia), los jóvenes y niños de más de 4 años, tomar un suplemento diario de 10 microgramos (400 UI) de vitamina D entre octubre y marzo por la insuficiente luz solar en dichos meses<sup>7</sup>.

Diferentes estudios han investigado la asociación entre la concentración de 25(OH)D con las infecciones por virus respiratorios, relacionando la deficiencia de vitamina D como un posible factor potencial asociado con el riesgo o gravedad de la COVID-19. Bassatne et al<sup>2</sup>, recogen el resultado de diversas investigaciones en las que se afirma que la suplementación con vitamina D, a dosis de 400-1000 UI al día durante el menos 12 meses, reduce el riesgo de infecciones respiratorias en un 11%. Sin embargo, para los pacientes con COVID-19 sigue sin estar claro el beneficio inmunomodulador<sup>8</sup>.

El síndrome respiratorio agudo grave es la causa de muerte como consecuencia de una reacción inflamatoria y un estrés oxidativo descontrolado<sup>9</sup>. La vitamina D mejora la inmunidad celular, aumenta las concentraciones de marcadores antiinflamatorios y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de citoquinas proinflamatorias que han sido producidas por el sistema inmunológico innato en infecciones virales como la COVID-19<sup>10,11</sup>. Además la vitamina D puede regular la respuesta de inmunidad adaptativa deteniendo la reacción de las células T ayudantes e inicia la expresión de genes estimulantes del interferón (IFN- $\alpha$ ) delegados a la respuesta antiviral<sup>11</sup>. Se han objetivado altas concentraciones de factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) en la fase aguda de la COVID-19 que es suprimido por el receptor de vitamina D a través de competencia genómica, y por lo tanto genera una situación fisiológica estable<sup>10</sup>. Además, la vitamina D



tiene un efecto esencial en reforzar la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) que es un receptor importante que media la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2<sup>3,12</sup>.

Hay una similitud entre los factores de riesgo de presentar deficiencia de vitamina D y para la gravedad de la COVID-19 como son la edad avanzada, la obesidad, las comorbilidades o la pertenencia a una etnia minoritaria. Además, hay una correlación entre la disminución estacional de concentraciones séricas de vitamina D y la mayor carga de COVID-19 en países de alta latitud<sup>3,8</sup>. La guía de práctica clínica de COVID-19 y vitamina D de la NICE<sup>7</sup> expone que no es posible confirmar la causalidad entre ambas pues muchos de los factores de riesgo para la COVID-19 lo son también para presentar niveles bajos de vitamina D. Además la vitamina D es un reactante de fase agudo negativo, lo que significa que su concentración sérica cae durante una respuesta inflamatoria sistémica, como la COVID-19, y por tanto es difícil saber si un nivel bajo de vitamina D causa peores resultados de la infección o al contrario.

En una revisión sistemática realizada por Kazemi A et al<sup>10</sup>, se observó un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 en personas con deficiencia de vitamina D (OR=1,77; 95%; IC [1,24-2,53]; I<sup>2</sup>=44,2%) y las concentraciones séricas de 25(OH)D fueron más bajas en los pacientes con COVID-19 en comparación con pacientes sanos (Diferencia de medias ponderadas= -7ng/ml; 95%; IC[-9,49 - -4,50]; I<sup>2</sup>=92,4%). Tuvieron una evolución más grave los que presentaban concentraciones más bajas de vitamina D (OR=2,57; 95%; IC[1,65-4,01]; I<sup>2</sup>=0,0%) con una media de 25(OH)D de 18,38ng/ml en hospitalizados y 20,45ng/ml en no hospitalizados. Concluyen que son precisas futuras investigaciones para investigar la asociación entre COVID-19 con vitamina D en subgrupos de sexo y edad. En otra revisión sistemática realizada por Yisak H et al<sup>9</sup>, refieren que 7 de los 9 artículos analizados mostraron relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de hospitalización (OR=1,77; 95%; IC[1,07-2,93]), severidad (OR=1,95; 95%; IC[1,07-3,56]) y mortalidad (OR=5,68; 95%; IC[1,11-20,97]) por COVID-19.

Petrelli F et al<sup>11</sup>, realizaron una revisión sistemática y metanálisis de 43 estudios observacionales donde concluyen que en pacientes con deficiencia de vitamina D el riesgo de infección fue un 50% mayor en comparación con valores superiores y también asoció una peor gravedad (OR=2,6 95% IC [1,84-3,67]) y mayor mortalidad (OR=1,22 95% IC [1,04-1,43]), mientras que en la revisión de Teshome et al<sup>12</sup>, los pacientes con niveles deficientes en vitamina D tenían un 80% más de probabilidad de infección por COVID-19 respecto a los pacientes que tienen niveles suficientes (OR= 1,80; 95%; IC [1,72-1,88]). Concluyen que son necesarios futuros rigurosos estudios para reforzar la asociación entre vitamina D y COVID-19. Además, ambos estudios exponen que la suplementación con varias dosis de vitamina D redujo el riesgo de formas graves y mortalidad en pacientes con COVID-19.

En otra revisión sistemática y metanálisis realizado por Akbar MR et al<sup>13</sup>, se mostraba mayor severidad por COVID-19 en pacientes con niveles bajos de 25(OH)D (OR=1,90; IC[1,24-2,93]; p= 0,003; I<sup>2</sup>= 55,3%) y en la metarregresión se apreciaba un aumento de la asociación en pacientes ancianos (OR= 1,06; IC [1,01-1,12]; p=0,020) y de sexo masculino (OR=1,04; [1,00-1,72]; p=9,939). Esto podría explicarse porque la población anciana produce un 75% menos de vitamina D3 de forma cutánea respecto a adultos jóvenes por la reducción de los niveles de 7-dehidrocolesterol<sup>3</sup>. La vitamina D afecta la síntesis androgénica en las células testiculares y la testosterona endógena podría provocar diferencias en los niveles de 25(OH)D entre mujeres y hombres<sup>13</sup>. Además en modelos animales el receptor ACE-2 esta disminuido en machos pues está ligado al cromosoma X, lo que podría explicar por qué afecta más al sexo masculino<sup>3</sup>. También se apreciaba una mayor mortalidad en pacientes con deficiencia de vitamina D, con mayor asociación en los grupos de hombres (OR= 1,22; IC [1,08-1,39]; p=0,002) y diabéticos (OR= 0,88; IC [0,79-0,98]; p=0,019). Sin embargo refieren que está por demostrar la relación de causalidad entre deficiencia de vitamina D y COVID-19 y que son necesarios más estudios para consolidar la evidencia.

En un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en México por Rodríguez A et al<sup>3</sup> en pacientes hospitalizados por COVID-19, encontraron niveles medios de vitamina D de  $16,54 \pm 7,37$  ng/ml. Sólo el 4,1% tenía niveles óptimos ( $>30$ ng/ml) de vitamina D, el 68% presentaba niveles deficientes ( $<20$ ng/ml) y el 20,3% niveles por debajo de 8ng/ml. En el estudio ninguno de los pacientes con niveles óptimos de vitamina D murió y aunque no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las diferentes categorías de vitamina D y la mortalidad, la mayor tasa de mortalidad ocurrió en pacientes con niveles inferiores a 8ng/ml, presentando 2,69 más riesgo de morir.

Por otro lado, una revisión sistemática realizada por Bassatne A et al<sup>2</sup> publicada en marzo 2021, se estudió los niveles de vitamina D en relación con la infección y severidad de la COVID-19 y concluyen que ninguno de los resultados evaluados mostró una clara relación causa-efecto y que la evidencia disponible hasta la fecha era insuficiente para hacer recomendaciones sobre suplementación con vitamina D para prevenir o tratar complicaciones de COVID-19. Sin embargo si se apreció una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de 25(OH)D que fueron 6ng/ml más bajos en pacientes con COVID-19 respecto a los pacientes sin infección. Pereira et al<sup>14</sup>, concluyen en su revisión sistemática que a pesar de que mayores niveles de vitamina D se asocian con un pronóstico más favorable en otras infecciones virales, no se puede afirmar que exista una asociación entre la deficiencia de 25(OH)D y una mayor vulnerabilidad a la infección por COVID-19. Concluyen que han observado que la deficiencia de vitamina D no aumenta el riesgo de COVID-19. Además, en una revisión sistemática realizada por Dramé M et al<sup>15</sup>, exponen que algunos autores observaron que la suplementación con vitamina D3 (80.000UI) iniciada después del diagnóstico de COVID-19 no se asoció con ningún efecto beneficioso en comparación con la ausencia de suplementación, y añaden que la suplementación crónica parece más adecuada para lograr efectos tanto a corto como a largo plazo sobre el sistema inmunológico.

## JUTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La actual pandemia por COVID-19 provoca una elevada morbimortalidad debido a la fácil y rápida transmisibilidad del virus asociada a la severidad de los síntomas que desencadena, comprometiendo la salud de la población así como los servicios sanitarios que se ven colapsados en momentos de mayor incidencia.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, a fecha 18 de abril de 2021 ha habido a nivel mundial 140.322.903 casos de infección por COVID-19, provocando 3.003.794 muertes<sup>16</sup>. En España los datos del Ministerio de Sanidad actualizados a 16 de abril 2021 son un total de 3.407.283 casos con 76.981 fallecimientos por esta causa<sup>17</sup>.

El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades publicó una serie de 72.314 casos de la enfermedad COVID-19 en China continental, en la que la mayoría, el 81%, se clasificaron como casos leves y se trataron de manera ambulatoria, sin embargo el 14% fueron graves con (disnea, frecuencia respiratoria 30 rpm, saturación de oxígeno en sangre 93% y/o infiltrados pulmonares >50%) y el 5% fueron críticos. Por tanto la incidencia de ingresos hospitalarios fue del 19%<sup>18</sup>.

A día de hoy no hay una cura específica para la COVID-19 y por tanto se considera necesaria la investigación sobre la prevención pues sigue siendo la mejor arma terapéutica. Cuando se redacta este documento, ya se ha iniciado la campaña de vacunación frente a SARS-CoV-2 y es una gran esperanza para contener la pandemia, pero hay que seguir investigando sobre otros factores protectores que ayuden a minimizar el riesgo de infección y la severidad de los síntomas.

Uno de estos factores, del cual se ha hablado mucho durante el transcurso de los últimos meses, ha sido la vitamina D, la cual se ha relacionado como factor protector frente a diferentes infecciones respiratorias y podría jugar un papel en la COVID-19 según apuntan diversas investigaciones científicas. Sin embargo

en la mayoría de estudios se concluye que son precisas futuras investigaciones para garantizar la relación entre los niveles de vitamina D y la COVID-19 debido a la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D y que los factores de riesgo de presentar deficiencia de vitamina D lo son también para experimentar mayor gravedad por COVID-19.

Este estudio pretende estudiar la relación entre la concentración sérica de vitamina D y la severidad de la infección por SARS-CoV-2 a través de un estudio observacional analítico de cohortes.

## HIPÓTESIS

Los pacientes con un nivel de vitamina D  $\geq 20$ ng/ml (50nmol/L) presentan menor gravedad clínica y por tanto menor riesgo de ingreso hospitalario respecto a los pacientes con niveles deficientes de la misma ( $< 20$ ng/ml).

## OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

- **Objetivo principal:** evaluar si el nivel de vitamina D influye en la gravedad clínica de la COVID-19.
  
- **Objetivos secundarios:**
  - Observar si hay diferencias en los niveles de vitamina D entre los pacientes COVID-19 que sean asintomáticos respecto a los que presenten síntomas clínicos.
  - Evaluar si los pacientes que precisan ingreso hospitalario por presentar mayor gravedad clínica es mayor entre pacientes con niveles de vitamina D deficiente ( $< 20$ ng/ml) respecto a pacientes con nivel  $\geq 20$ ng/ml (50nmol/L)..
  - Observar si existen diferencias en los niveles de vitamina D según el sexo y la edad de los pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### - TIPO DE DISEÑO

Estudio observacional analítico ambispectivo de cohortes

### - POBLACIÓN DIANA Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes adultos de entre 18 y 65 años pertenecientes a una zona básica de salud con diagnóstico agudo de COVID-19. No se seleccionarán pacientes mayores de 65 años por presentar mayor prevalencia de déficit de vitamina D y mayores comorbilidades que les hacen más susceptibles a presentar mayor gravedad clínica por COVID-19.

### - CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### o Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos de 18 a 65 años.
- Casos confirmados de enfermedad aguda COVID-19 (diagnosticada por PCR, test de antígenos o serología ELISA).
- Que tengan una determinación de vitamina D en los 3 años previos.
- Que hayan firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

#### o Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan sido diagnosticados de COVID-19 hace más de 10 días y reúnan criterios de alta médica.
- Pacientes que presenten en serología ELISA IgG positiva
- Pacientes oncológicos e inmunodeprimidos.

### - CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para calcular el tamaño muestral del estudio tenemos que ajustar un modelo multivariante para controlar la confusión ya que se trata de un

estudio observacional. Utilizaremos la regla de que “podemos ajustar un modelo multivariante con K variables explicativas si disponemos de un mínimo número de eventos de  $10 \times K$ ”. La variable respuesta del estudio es el ingreso hospitalario de pacientes con COVID-19 por mayor gravedad clínica. Según la literatura, la incidencia de hospitalización por este motivo es 19%<sup>18</sup>. Queremos medir 9 variables: nivel de vitamina D, sexo, edad, presencia de síntomas, hospitalización, si presentan diabetes, HTA, EPOC y/o obesidad. Por tanto, calculamos el tamaño de la muestra de la siguiente manera:  $10 \times 9 = 90$ .  $90 / 0,19 = 473,68 \rightarrow 474$  pacientes.

#### - MÉTODO DE MUESTREO

Muestreo de casos consecutivos. Se irán recogiendo los pacientes que durante el periodo de tiempo acordado sean diagnosticados de COVID-19 y que cumplan los criterios de inclusión definidos.

#### - MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Se realizará una entrevista telefónica y se registrarán los datos en una tabla (ANEXO 1).

#### - VARIABLES

- Edad: clasificación de los pacientes por grupos: de 18-34 años (1), 35-49 años (2), 50-65 años (3). Unidad en años.
- Sexo: variable cualitativa dicotómica: hombre (1), mujer (2)
- Nivel de vitamina D: Clasificado en dos grupos:  $<20\text{ng/ml}$  (1),  $\geq 20\text{ng/ml}$  (2). Se mide en ng/ml.
- Síntomas: Si (1), No (2). La presencia de cualquier síntoma es suficiente para marcar “si”.
- Diabetes: variable cualitativa dicotómica. Si (1), No (2).
- HTA: variable cualitativa dicotómica. Si (1), No (2).
- EPOC: variable cualitativa dicotómica. Si (1), No (2).
- Obesidad: variable cualitativa dicotómica. Si (1), No (2).
- Hospitalización: variable cualitativa dicotómica: Si (1), No (2)



- DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Selección de pacientes de manera consecutiva entre 18 y 65 años con diagnóstico agudo de COVID-19 (mediante test de antígenos, PCR o serología). Serán incluidos en el estudio aquellos que presenten una determinación de nivel de vitamina D en los 3 años previos. No se determina el nivel de vitamina D en el momento del diagnóstico de COVID-19 porque según diferentes investigaciones podría ser la propia infección la que disminuya los niveles de vitamina y no al contrario. Analizar de forma prospectiva si presenta complicaciones durante el transcurso de la enfermedad.

- DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO

Realizar un seguimiento de los pacientes durante su período de aislamiento por enfermedad y registrar sexo, edad, si presentan comorbilidades (diabetes, hipertensión arterial, obesidad y/o EPOC), si presenta síntomas y si son de gravedad que precisen hospitalización.

- ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico descriptivo para los datos cuantitativos será representado en medias  $\pm$  desviación estándar, mientras que los datos cualitativos serán expresados en tasas y porcentajes.

Se ajustarán modelos logísticos multivariantes para explicar el riesgo de hospitalización por gravedad clínica por COVID-19. Se estimarán Odds Ratios (OR) junto con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Se realizará un procedimiento de selección de variables stepwise. Se mostrarán indicadores de bondad de ajuste e indicadores predictivos como la curva ROC.

- PROGRAMA ESTADÍSTICO A UTILIZAR

El análisis estadístico se realizará utilizando el programa estadístico SPSS v.26 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.), con un intervalo de confianza de 95% y considerando como estadísticamente significativo  $p < 0.05$ .



## **APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS**

Los resultados de este estudio tienen gran importancia y relevancia en la práctica clínica pues debemos estudiar los factores que ayuden a prevenir y disminuir complicaciones de la COVID-19, así como de otras infecciones causadas por virus respiratorios. Dada la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población general, es interesante estudiar si realmente una suplementación continuada de la misma, para mantener niveles suficientes, puede resultar beneficiosa además de para la salud ósea, para prevenir ciertas infecciones respiratorias y disminuir sus consecuencias.

## **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

A través del buscador PubMed de MedLine utilizando las palabras clave o MeSH: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "vitamin D", "cholecalciferol", "25OH vitamin D", "vitamin D deficiency", combinándolos con el enlace "AND" (ejemplo: COVID-19 AND vitamin D deficiency). Utilizando los filtros para limitar la búsqueda a los artículos con texto gratuito disponible ("free full text") de los últimos 2 años y seleccionando que muestre ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metanálisis.

## **LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS Y MÉTODOS UTILIZADOS PARA MINIMIZAR POSIBLES RIESGOS**

- Para controlar la confusión, como la presencia de comorbilidades asociadas que pueden aumentar la gravedad clínica por COVID-19, utilizaremos un modelo multivariante.
- Si tras determinar los niveles de vitamina D se hubiera pautado un suplemento vitamínico y no tuviéramos una determinación analítica posterior, se descartará dicho paciente.

- Que los valores de vitamina D fueran tomados en una estación de menor o mayor incidencia solar que en el momento de presentar COVID-19.

## **POSIBLES PROBLEMAS ÉTICOS. LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS**

Se solicitará la aprobación del Comité de Ética Asistencial (CEA) del Área III del Servicio Murciano de Salud que se encuentra en el Hospital Rafael Méndez. En el estudio se garantiza que no se modificarán los hábitos de prescripción de cada médico o de dispensación del farmacéutico.

Se dispensará una hoja de información al paciente (ANEXO 2) y lo dispuesto en la ley de protección de datos (ANEXO 3), así como el consentimiento informado para participar en el estudio (ANEXO 4)

## **CALENDARIO Y CRONOGRAMA PREVISTO PARA EL ESTUDIO**

Diseño de protocolo: de febrero a julio de 2021.

Prueba piloto con pacientes: agosto 2021.

Inicio de recogida de datos de pacientes COVID-19: 1 de septiembre 2021

Fin de recogida de datos: 31 de diciembre 2022

Análisis de datos: primer trimestre 2023

Publicación de resultados: segundo trimestre 2023

## **PERSONAL QUE PARTICIPARÁ EN EL ESTUDIO Y CUÁL ES SU RESPONSABILIDAD**

David Jiménez Burruezo. Médico de familia del CS Lorca-Sur (San José) de Murcia. Investigador principal y encargado del buen funcionamiento del estudio.

Nieves Cano Torrente. Médico de familia del CS Lorca-Sur (San José) de Murcia. Recogida de datos

Marina Vidal Martínez. Médico de familia del CS Lorca-Sur (San José) de Murcia. Recogida de datos

Elena Quesada Costilla. Médico de familia del CS Lorca-Sur (San José) de Murcia. Recogida de datos

Juan José Gomaríz. Médico de familia del CS Lorca-Sur (San José) de Murcia. Recogida de datos

María García García. Médico de familia del CS Lorca-Sur (San José) de Murcia. Recogida de datos

## INSTALACIONES E INSTRUMENTACIÓN

Instalaciones del Centro de salud Lorca Sur (San José) de Murcia.

Recursos informáticos del Centro de salud Lorca Sur (San José) de Murcia.

Programa EPIDAT para cálculo del tamaño muestral.

Programa estadístico SPSS v.26 para el análisis de los datos obtenidos.

## PRESUPUESTO

	<b>Presupuesto</b>
Paquete 500 folios	5€ paquete x 2: 10€
Tóner de impresora	80€
Paquete bolígrafos	10€
<b>Total</b>	<b>100€</b>

## BIBLIOGRAFÍA

1. UpToDate. McIntosh K. COVID-19: clinical features. [sede web]. (Última actualización 2 abril 2021, accedido el 18 abril 2021). UpToDate Waltham, Massachusetts. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
2. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 24 marzo 2021 [citado 30 abril 2021];119. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753>
3. Rodríguez A, Montelongo EA, Martínez-Cuazitl A, Puente AV, Reyes RA. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Rev Sanid Milit Mex*. Abril 2020 [citado 29 abril 2021];74(1-2). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/93773>
4. Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada JM, Ávila V et Al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:7-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>
5. UpToDate. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. [sede web]. (Última actualización 3 mayo 2021, accedido el 15 mayo 2021). UpToDate Waltham, Massachusetts. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
6. UpToDate. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D [sede web]. (Última actualización 14 octubre 2019, accedido el 2 marzo 2021). UpToDate Waltham, Massachusetts. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

7. NICE guideline. COVID-19 rapid guideline: vitamin D. Publicado 17 diciembre 2020 [citado 1 mayo 2021]. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>
8. Vimalleswaran KS, Forouhi NG, Kamlesh Khunti K. Vitamin D and COVID-19. Benefits are possible but evidence is sparse, indirect, and inconclusive. *BMJ*. 4 marzo 2021 [citado 1 mayo 2021];372. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n544>
9. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B en al. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy*. 7 enero 2021 [citado 23 abril 2021]; 14:31-38. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/RMHP.S291584>
10. Kazemi A, Mohammadi V, Aghababae SK, Golzarand M, Clark CCT, Babajafari S. Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2021 [citado 19 abril 2021]; 00:1-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab012>
11. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *JSBMB*. 2021 [citado 20 abril 2021]; 211. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105883>
12. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 5 marzo 2021 [citado 27 abril 2021];9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.624559>

13. Akbar MR, Wibowo A, Pranata R, Setiabudiawan B. Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 29 marzo 2021 [citado 22 abril 2021]; 8. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.660420>
14. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 4 nov 2020 [citado 1 mayo 2021]; 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
15. Dramé M, Cofais C, Hentzien M, Proye E, Coulibaly PS, Demoustier-Tampère D, et al. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients.* 17 abril 2021;13(4). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13041339>
16. WHO.INT [internet]. [actualizado 18 abril 2021; consultado 18 abril 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
17. MSCBS.GOB.ES [internet]. [actualizado 16 abril 2021; consultado 18 abril 2021]. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_355\\_COVID-19.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_355_COVID-19.pdf)
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72,314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. Disponible en: <https://10.1001/jama.2020.2648>

## **ANEXO 1. TABLA DE RECOGIDA DE DATOS.**

ID paciente	Sexo	Edad	Nivel VD	Diabetes	HTA	EPOC	Obesidad	Síntomas	Hospitalización
1.									
2.									
3.									
4.									
5.									
6.									
7.									

- Edad: de 18-34 años (1), 35-49 años (2), 50-65 años (3).
- Sexo: hombre (1), mujer (2)
- Nivel de vitamina D: <20ng/ml (1), ≥20ng/ml (2).
- Diabetes: Si (1), No (2).
- HTA: Si (1), No (2).
- EPOC: Si (1), No (2).
- Obesidad: Si (1), No (2).
- Síntomas: Si (1), No (2). La presencia de cualquier síntoma es suficiente para marcar "si".
- Hospitalización: variable cualitativa dicotómica: Si (1), No (2)

## **ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

### **1) TITULO DEL ESTUDIO: "VITAMINA D Y COVID-19".**

**Promotor:** Investigador Principal.

**Investigador Principal del Centro de Salud:** LORCA-SUR (SAN JOSÉ):  
David Jiménez Burruezo.

El investigador es el responsable del fichero de los datos del estudio.

### **2) INTRODUCCIÓN:**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el estudio de investigación en que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el CEIC correspondiente, y cumple la legislación vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además puede consultar con las personas que considere oportuno.

Los datos recogidos en este estudio serán analizados y publicados por los investigadores, siempre respetando la confidencialidad de los pacientes.

### **3) PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:**

Debe saber que su participación en el estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en



cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **4) DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

El objetivo de este estudio pretende valorar si los pacientes que presentan COVID-19 tienen una evolución diferente según sus niveles de vitamina D.

Esto se pretende valorar observando la evolución de la enfermedad en cuanto a presencia de síntomas y gravedad que le haga precisar ingreso hospitalario y obtener los niveles de vitamina D determinados durante los 3 años previos.

Los pacientes serán seleccionados de forma consecutiva en el momento del diagnóstico de COVID-19.

La duración del estudio será hasta diciembre 2023 o hasta alcanzar el número necesario de pacientes para la muestra.

Todo paciente incluido en dicho estudio tiene la responsabilidad de notificar la evolución de la enfermedad así como cualquier evento adverso que le suceda.

#### **5) BENEFICIOS Y RIEGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:**

- Este estudio no supone ningún riesgo al paciente, ya que solo vamos a observar la evolución natural de la infección.

- Además, los beneficios que se pretende que aporte dicho estudio, pueden mejorar la calidad de vida del paciente.

#### **6) CONFIDENCIALIDAD (se aporta cláusula en ANEXO 3).**

### **ANEXO 3. CLÁUSULA DE CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad y, como mínimo, con el nivel de protección equivalente al que contempla la legislación vigente en nuestro país. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el médico del estudio o colaboradores del personal sanitario podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación referida anteriormente. El acceso a su historia clínica será sólo para los fines del estudio. El promotor del presente estudio es el investigador principal. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación como se establece en la Ley, dirigiéndose al investigador el cual se pondrá en contacto con el promotor, como responsable del fichero de datos y propietario de la base de datos

**ANEXO 4. Consentimiento informado del estudio "Vitamina D y COVID-19".**

D./Dña: \_\_\_\_\_

Con D.N.I.: \_\_\_\_\_, solicita su inclusión en el estudio de "vitamina D y COVID-19" que se va a realizar en el centro de salud Lorca Sur (San José).

Aceptando y comprometiéndose a realizar las actividades que se desarrollen durante dicho estudio y que consisten en:

1. Permitir el acceso a su historial médico para determinar los niveles previos de vitamina D así como los antecedentes médicos que presente.
2. Recibir una llamada telefónica diaria durante el aislamiento por COVID-19 para realizar un seguimiento y evaluar clínicamente los síntomas que presenta.
3. Aceptar los posibles cambios en el programa que, si bien no son habituales, si puede ser posible que ocurran

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

Firma del paciente:

Firma del responsable: